

М.А. Леонова<sup>1, 2</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>1, 3, 4</sup><sup>1</sup> ФГАУ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

# Пруригинозная форма дистрофического буллезного эпидермолиза: клинический случай

## Автор, ответственный за переписку:

Леонова Мария Алексеевна, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, стр. 1, раб. тел.: +7 (495) 967-14-20, моб. тел.: +7 (926) 076-25-79,

e-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

**Обоснование.** Пруригинозный буллезный эпидермолиз относится к редкому подтипу дистрофического буллезного эпидермолиза и характеризуется выраженным зудом, сопровождающим образование папул, бляшек и узлов, преимущественно на коже нижних конечностей, имитирующих узловатую почесуху. В настоящий момент в мире задокументировано менее 100 случаев заболевания, чем обусловлена актуальность представления данного клинического случая. **Описание клинического случая.** Авторами приведено описание случая пруригинозной формы доминантного дистрофического буллезного эпидермолиза у пациентки 14 лет. **Заключение.** Диагностика данной формы заболевания крайне сложна, и в настоящее время все лечение сводится к проведению симптоматической терапии с целью купирования зуда и профилактики образования рубцов.

**Ключевые слова:** пруригинозный буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, врожденный буллезный эпидермолиз, буллезный эпидермолиз, клинический случай

**Для цитирования:** Леонова М.А., Мурашкин Н.Н. Пруригинозная форма дистрофического буллезного эпидермолиза: клинический случай. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(6):479–483. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2476>

## ВВЕДЕНИЕ

Пруригинозная форма дистрофического буллезного эпидермолиза (ДБЭ) относится к редкому клиническому подтипу ДБЭ и характеризуется выраженным, часто не поддающимся терапии зудом и образованием гипертрофированных, лихенифицированных, пруригоподобных папул, бляшек и узлов, локализующихся преимущественно на коже в области нижних конечностей. Кожа в области лица и складок всегда остается

неизменной. Другие диагностические находки включают линейные рубцы с сиреневатым оттенком, эрозии, милиумы, дистрофию ногтей и реже — индуцированные травмой пузыри и альбопапулоидные элементы на туловище [1, 2]. В настоящий момент, по данным мировой литературы, задокументировано менее 100 случаев указанного заболевания [3].

В молекулярной основе лежит мутация гена *COL7A1*, кодирующего синтез коллагена VII типа и являющегося

Maria A. Leonova<sup>1, 2</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>1, 3, 4</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Pruriginosa Pattern of Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Clinical Case

**Background.** Epidermolysis bullosa pruriginosa is a rare pattern of dystrophic epidermolysis bullosa and characterized by severe itching that accompanies the formation of papules, plaques and nodes primarily on the lower limbs skin and imitating prurigo nodularis. Nowadays, less than 100 cases of this disease are reported in the world, thus, the presentation of this clinical case is relevant. **Clinical case description.** The authors describe the clinical case of pruriginous pattern of dominant dystrophic bullous epidermolysis in 14-year-old female patient. **Conclusion.** Diagnosis of this disease pattern is extremely difficult and currently all treatment is limited to the symptomatic therapy in order to stop itching and prevent scarring.

**Keywords:** epidermolysis bullosa pruriginosa, dystrophic epidermolysis bullosa, epidermolysis bullosa, clinical case

**For citation:** Leonova Maria A., Murashkin Nikolay N. Pruriginosa Pattern of Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(6):479–483. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2476>

основным компонентом якорных фибрилл в зоне базальной мембраны, которая приводит к нарушению адгезии между эпидермисом и дермой с образованием субэпидермальных пузырей [4].

Для большинства случаев пруритинозной формы ДБЭ характерен аутосомно-доминантный тип наследования, но также были выявлены случаи аутосомно-рецессивного механизма передачи и мутаций *de novo* [1].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Девочка, 14 лет, поступила в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся выраженным зудом.

В возрасте 10 мес был дебют заболевания, который характеризовался появлением в области разгибательных поверхностей коленных суставов пузырей, вскрывающихся с образованием длительно незаживающих эрозий. По месту жительства врачом-дерматовенерологом был установлен диагноз «врожденный буллезный эпидермолиз», что впоследствии было подтверждено результатами молекулярно-генетической диагностики (выявлена мутация в гене *COL7A1*).

В возрасте 1,5 лет высыпания спонтанно регрессировали, но отмечалось длительное заживление механических повреждений на коже. В возрасте 10 лет ребенка стали беспокоить интенсивный зуд и появление распространенных высыпаний, преимущественно локализующихся на коже обеих голеней, разгибательной поверхности локтевых суставов и крестца. Со слов матери ребенка, самостоятельно применяли наружные средства без эффекта, название указать затрудняется, с чем связывает появление на коже обеих голеней полосовидных атрофических рубцов. У отца, бабушки и прабабушки по линии отца буллезный эпидермолиз.

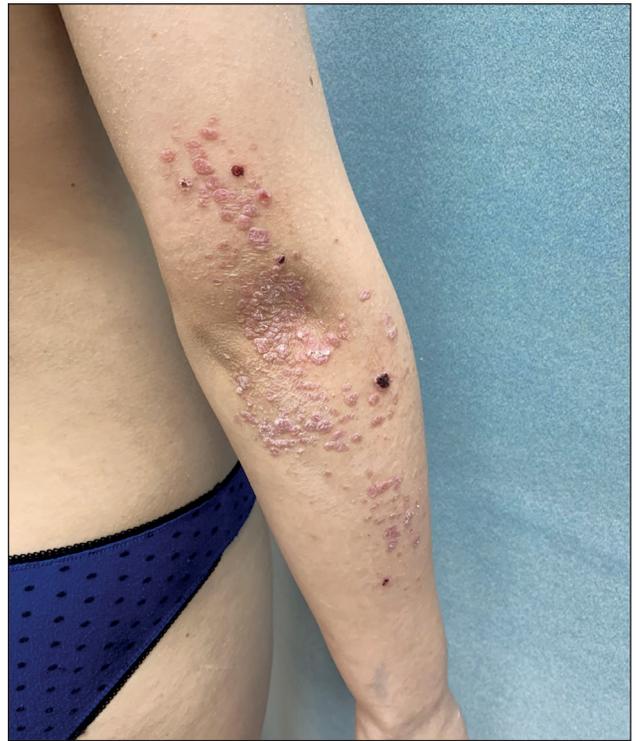
#### Физикальная диагностика

Клиническая картина характеризовалась симметричными распространенными папулами и бляшками, лихенификацией, эрозиями, эксфолиациями, серозно-геморрагическими корочками, множественными атрофическими рубцами и милиумами, расположенными преимущественно на коже межлопаточной области, разгибательной поверхности локтевых суставов, обоих плеч и предплечий, голеней и крестца (рис. 1, 2).

На коже в области разгибательной поверхности локтевых суставов и голеней имелись единичные пузыри на эритематозном фоне с серозным содержимым (см. рис. 1, 2). На коже обеих голеней локализовались линейные атрофические рубцы с сиреневатым оттенком (рис. 3).

На слизистой оболочке ротовой полости у ребенка отмечались единичные эрозии. Ногтевые пластины стоп дистрофически изменены (см. рис. 2). Субъективно пациентку беспокоил выраженный зуд.

Тяжесть клинических проявлений оценивалась при помощи индекса активности и рубцевания буллезного эпидермолиза EBDASI (The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index), позволяющего определять степень активности заболевания отдельно от признаков хронического повреждения [5]. Диапазоны суммарного количества баллов EBDASI 0–42, 43–106 и 107–506 соответствуют легкой, средней и тяжелой степени тяжести заболевания [6]. Для данного ребенка показатели активности заболевания составили 11 из



**Рис. 1.** Папулы и бляшки в области разгибательной поверхности локтевого сустава, покрытые геморрагическими корочками, атрофические рубцы, милиумы

**Fig. 1.** Papules and plaques in the elbow joint extensor surface covered with hemorrhagic crusts, atrophic scars, miliums



**Рис. 2.** Симметричные папулы и бляшки, лихенификация, эрозии, эксфолиации, серозно-геморрагические корочки, множественные атрофические линейные рубцы и милиумы на коже голеней и разгибательной поверхности коленных суставов. Дистрофические изменения ногтевых пластин

**Fig. 2.** Symmetrical papules and plaques, lichenification, erosions, excoriations, sero-hemorrhagic crusts, multiple atrophic linear scars, and miliums on the skin of lower legs and knee joints extensor surface. Dystrophic changes of nail plates



**Рис. 3.** Линейные атрофические рубцы сиреневатого оттенка в области обеих голеней

**Fig. 3.** Linear atrophic lilac-coloured scars on both lower legs

276 баллов, степени хронического повреждения — 41 из 230 баллов и в совокупности — 52 из 506 баллов, что соответствует средней степени тяжести.

По данным лабораторных методов исследования у ребенка была выявлена анемия легкой степени тяжести: гемоглобин — 104 г/л (референсный диапазон 120–155 г/л), гематокрит — 34,5% (референсный диапазон 36–46%), среднее содержание гемоглобина в эритроците — 24,6 пг (референсный диапазон 25–35 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 301 г/л (референсный диапазон 320–353 г/л). Также наблюдались повышенные значения антистрептолизина О — 371,79 МЕд/мл (норма < 250 МЕд/мл), витамина В<sub>12</sub> — 835,1 пг/мл (референсный диапазон 182–820 пг/мл), фолиевой кислоты — 9,65 нг/мл (референсный диапазон 1,2–7,1 мг/мл).

Остальные лабораторные показатели (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, креатинкиназа, альфа-амилаза, амилаза панкреатическая, альбумин, белок общий, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, триглицериды, холестерин общий, калий, натрий, фосфор неорганический, кальций, железо, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, трансферрин, ферритин, антитела к эндомизию, IgG к трансклутаминазе, IgA к трансклутаминазе, IgA к глиадину, остеокальцин, b-CrossLaps/serum (С-концевые телопептиды коллагена I типа), P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена I типа), 25(ОН)D, IgE), включая определение уровней гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон, пролактин, 17ОН-прогестерон, ДГЭА-сульфат, инсулин, кортизол, ПТГ, ТТГ, Т4, Т3), находились в пределах возрастной и гендерной нормы.

По результатам рентгенографии кистей костный возраст соответствовал примерно 15–15,3 года и опережал календарный возраст на 1 год. Денситометрия проводи-

лась с учетом костного возраста, минеральная плотность костей была в пределах возрастных значений.

УЗИ органов малого таза и щитовидной железы без патологии. По результатам УЗИ почек и мочевого пузыря определялись признаки утолщения стенок чашечно-лоханочной системы обеих почек, УЗИ органов брюшной полости — признаки изменений поджелудочной железы, гепатоспленомегалии и изменений паренхимы печени.

На момент осмотра рост пациентки составлял 165 см, масса тела — 58 кг. Антропометрические данные, рассчитанные с помощью компьютерной программы WHO AnthroPlus, версия 1.0.4, и представленные величинами z-score (отклонение значений индивидуального показателя роста (HAZ) и индекса массы тела (BAZ) от стандартного значения для данной популяции), составляли: HAZ — 0,26; BAZ — -0,04, что соответствовало гармоничному физическому развитию ребенка [7].

При осмотре врачом-эндокринологом была установлена 4-я стадия (G4, P4) полового развития по шкале Таннера.

По данным психолого-педагогического консультирования (опросник по С. Бэм, рисунок человека К. Махвер, методика оценки интеллекта Д. Векслера) было установлено стабильное эмоциональное состояние стеничного подростка.

Учитывая данные анамнеза, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, был выставлен диагноз: «Пруригинозная форма доминантного дистрофического буллезного эпидермолиза. Анемия легкой степени тяжести».

Пациентке проводилось лечение препаратом гидроксизин в дозировке 25 мг в сутки перед сном в течение 10 дней, физиотерапевтическое лечение поляризованным светом на эрозии и дерматологические ванны в количестве 7 процедур на каждый метод лечения, перевязки в области высыпаний с применением неадгезивных силиконовых и липидно-коллоидных повязок. На момент выписки отмечалась положительная динамика кожного процесса: заживление эрозий и отсутствие появления новых высыпаний. Субъективно пациентка отмечала незначительное уменьшение зуда, в связи с чем ей была рекомендована инициация терапии препаратом дупилумаб по месту жительства.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Трудности в постановке диагноза пруритинозной формы ДБЭ обусловлены вариабельностью возраста дебюта заболевания, редкостью интактных пузырей на коже и/или слизистых оболочках, неоднозначностью патоморфологических изменений в биоптате кожи и близким клиническим сходством с некоторыми приобретенными дерматозами [1].

Диагноз пруритинозной формы ДБЭ может быть установлен на основании характерной клинической картины, семейного анамнеза подобных кожных проявлений, результатов трансмиссионной электронной микроскопии и/или иммунофлуоресцентного антигенного картирования, а также генетической диагностики при необходимости верификации дефектного гена [8].

Дифференциальная диагностика проводится с гипертрофической формой красного плоского лишая, лихеноидным амилоидозом кожи, простым хроническим лишаем, узловой чесухой и искусственным дерматитом [1, 2].

Основными терапевтическими целями являются снижение интенсивности зуда, профилактика и сведение к минимуму образования рубцов, улучшение качества жизни пациентов [9].

В настоящее время нет единого эффективного метода лечения пруригинозной формы ДБЭ, но имеются отдельные опубликованные данные об успешном применении топических, внутривенных и системных глюкокортикостероидов [9], топического такролимуса [10], топического кетамина и амитриптилина, тетрациклических антидепрессантов [11], интравенного иммуноглобулина класса G (IVIg) [12], дупилумаба [13–15], барицитиниба [16], тофацитиниба [17], циклоспорина А [18, 19], талидомида [20] и налтрексона [21].

Дупилумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело (IgG4) против альфа-рецептора интерлейкина IL-4, подавляющее сигнальные пути IL-4 и IL-13, которые играют важную роль в патогенезе атопического дерматита. Дупилумаб показал высокую эффективность в лечении генерализованного кожного зуда при атопическом дерматите и узловой чесотке [14]. В недавних публикациях был продемонстрирован успешный опыт применения дупилумаба у пациентов с резистентным к проводимой терапии кожным зудом при пруригинозной форме ДБЭ [13–15, 22], что, возможно, свидетельствует о важной роли Th2-иммунного ответа в патогенезе заболевания [14], в связи с чем представленной в статье пациентке была рекомендована инициация терапии данным препаратом.

Прогноз пруригинозной формы доминантного дистрофического буллезного эпидермолиза в большинстве случаев имеет благоприятный характер с тенденцией к уменьшению количества образования пузырей и эрозий с возрастом.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность в постановке диагноза пруригинозной формы ДБЭ связана с редкостью патологии и малым числом научных публикаций. В настоящее время лечение сводится к проведению симптоматической терапии, направленной на купирование зуда и профилактику образования рубцов.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая его ребенка (дата подписания 26.10.2021).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kim WB, Alavi A, Walsh S, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a systematic review exploring genotype-phenotype correlation. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(2):81–87. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0119-7>
- Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a rare presentation with asymptomatic lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(2):235–237. doi: <https://doi.org/110.4103/0378-6323.107645>
- Kim WB, Alavi A, Pope E, et al. Epidermolysis Bullosa Pruriginosa: Case Series and Review of the Literature. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(2):196–199. doi: <https://doi.org/10.1177/1534734615572469>
- Nakamura E, Majima Y, Hashizume H, et al. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with a COL7A1 exon 87 c.6898C>T mutation. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(1):82–84. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.13715>
- Loh CC, Kim J, Su JC, et al. Development, reliability, and validity of a novel Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring

От родителя получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию изображения его ребенка в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 26.10.2021).

### INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed informed voluntary consent on publication of clinical case description of his child (signed on 26.10.2021 г.).

Patient's parent has signed informed voluntary consent on publication of his child images in medical journal, electronic version included (signed on 26.10.2021 г.).

### ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли непосредственный вклад в написание статьи.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors have direct contribution to the manuscript writing.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, ООО «Зелдис-Фарма».

М.А. Леонова подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

N.N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma.

M.A. Leonova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

### ORCID

М.А. Леонова

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Index (EBDASI). *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):89–97.e1-e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.041>

6. Jain SV, Harris AG, Su JC, et al. The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI): grading disease severity and assessing responsiveness to clinical change in epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):692–698. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13953>

7. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660–667. doi: <https://doi.org/10.2471/blt.07.043497>

8. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903>

9. Vivehanantha S, Carr RA, McGrath JA, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a case with prominent histopathologic

inflammation. *JAMA Dermatol.* 2013;149(6):727–731. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.155>

10. Banky JP, Sheridan AT, Storer EL, et al. Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa with topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2004;140(7):794–796. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.140.7.794>

11. Ferreira S, Azevedo A, Velho GC, et al. Epidermolysis Bullosa Pruriginosa successfully treated with concomitant topical and systemic agents. *Australas J Dermatol.* 2020;61(4):355–357. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.13342>

12. Ertop P, Vural S, Gökçınar İli E, et al. Promising effect of intravenous immunoglobulin therapy for epidermolysis bullosa pruriginosa. *Int J Dermatol.* 2020;59(7):851–855. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.14951>

13. Zhou AG, Little AJ, Antaya RJ. Epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(2):526–527. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14493>

14. Shehadeh W, Sarig O, Bar J, et al. Treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa-associated pruritus with dupilumab. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1495–1497. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18855>

15. Clawson RC, Duran SF, Pariser RJ. Epidermolysis bullosa pruriginosa responding to dupilumab. *JAAD Case Rep.* 2021;16:69–71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2021.07.036>

16. Jiang X, Wang H, Lee M, et al. Epidermolysis Bullosa Pruriginosa Treated With Baricitinib. *JAMA Dermatol.* 2021;157(10):1243–1244. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3174>

17. Chen KJ, Fang S, Ye Q, et al. Successful use of tofacitinib in epidermolysis bullosa pruriginosa. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(3):598–600. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.14998>

18. Kaushik A, Mahajan R, Karim A, et al. Successful use of cyclosporine in epidermolysis bullosa pruriginosa. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14489. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.14489>

19. Takahashi T, Mizutani Y, Ito M, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa successfully treated with immunosuppressants. *J Dermatol.* 2016;43(11):1391–1392. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13406>

20. Ranugha PS, Mohanan S, Chandrashekar L, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa showing good response to low-dose thalidomide — a report of two cases. *Dermatol Ther.* 2014;27(1):60–63. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12047>

21. Pallesen KAU, Lindahl KH, Bygum A. Dominant Dystrophic Epidermolysis Bullosa Pruriginosa Responding to Naltrexone Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(12):1195–1196. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3304>

22. Caroppo F, Milan E, Giulioni E, Belloni Fortina A. A case of dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(5):e365–e367. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17887>

Статья поступила: 15.11.2022, принята к печати: 16.12.2022  
The article was submitted 15.11.2022, accepted for publication 16.12.2022

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Леонова Мария Алексеевна [Maria A. Leonova, MD]; адрес:** 119296, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, стр. 1 [address: Lomonosovsky pr-t, 2/62, building 1, Moscow, 119296, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 967-14-20; **e-mail:** dr.maria.leonova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 2858-8196

**Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., профессор [Nikolay N. Murashkin, MD, PhD, Professor]; e-mail:** m\_nn2001@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5906-9724